

## Demencia

A demenciák leggyakrabban előforduló típusa az Alzheimer-kór (AD), melyet a kognitív funkciók hanyatlása, neuropatológiailag pedig a szenilis plakkok és a neurofibrilláris fonadékok megjelenése jellemez. A folyamatban fontos szerepet kapnak az amiloid prekursor protein (APP) és annak toxikus származékai is. A betegség kialakulásában környezeti és genetikai tényezőknek egyaránt jelentőséget tulajdonítanak. A folyamatban fontos genetikai paraméter az apolipoprotein (Apo) E 4-es allél jelenléte, mely demenciában rizikótényezőnek tekinthető. Kérdés, hogy milyen más genetikai és egyéb faktorok sorolhatók még a rizikótényezők közé.

Ezért vizsgáltuk az  $\alpha$ 2-macroglobulin, paraoxonáz 1, 2, nitrogén oxid szintáz 3, a cathepsin D, Apo E promotor, valamint a CYP46 polimorfizmusokat. Nem találtunk statisztikailag szignifikáns különbséget sem a genotípusok, sem az allélok előfordulási gyakoriságában a beteg (AD) és a kontroll csoport között. Ugyanakkor az ApoE 4-es allélt hordozó AD csoportban az Apo E promotor -491 A/A genotípus, a paraoxonáz 2 S allél, valamint a CYP46 T/T genotípus szignifikánsan gyakrabban fordult elő, mint a kontroll csoportban. Megállapítottuk, hogy amennyiben a CYP46 T/T és az Apo E promotor -491 A/A genotípus, valamint a paraoxonáz 2 S allél az AD rizikófaktorának tekintett Apo E 4-es alléllal együtt van jelen, szerepük lehet az AD patogenezisében.

Az AD kialakulásában fontos szerepet kap az acetilkolin is. Az Apo E és a részlegesen duplikálódott 7nAChR polimorfizmusok vizsgálata során nem találtunk összefüggést az Apo E 4-es allél és a 7nAChR vad genotípusa között, tehát 7nAChR polimorfizmus valószínűleg nem játszik szerepet az AD patogenezisében.

A kinurenin anyagcsere út tagjainak ugyancsak szerepet tulajdonítanak az AD patogenezisében. Alacsonyabb kinurénsav szintet mértünk AD-s betegek plazmájában, mint a kontroll populációban. A kinurenin szint és a kinurenin aminoszferázok aktivitása között nem volt különbség a vizsgált populációkban és egyik adat sem volt társítható az Apo E 4-es allél jelenlétével. Ezek az eredmények megváltozott kinurenin anyagcserére utalnak AD-ben.

AD és kontroll betegek limfocitáiban ultraibolya B (UVB) besugárással apoptózist indukáltunk. Az alap apoptózis mindkét csoportban hasonlóan bizonyult. Az UVB besugárzás hatására azonban az AD-s betegek limfocitái alacsonyabb apoptotikus szintet mutattak, mint a kontroll limfociták. Az eredmények arra engednek következtetni, hogy az AD betegek limfocitái rezisztensebbek UVB besugárzásra, mint a kontroll személyek.

Down szindrómás betegek limfocitái oxidatív stressznek kitéve fokozott érzékenységet mutattak, melyet az emelkedett szintű oxidációs állapot magyarázhat, ami az endogén oxidatív stressz szerepére utal.

Irodalmi adatok arra utalnak, hogy AD-ben kapcsolat van az APP processing és a fokozott beta-amiloid lerakódás között. ApoB-100 transzgenikus egereken vizsgáltuk magas koleszterin diéta hatását az APP processingre és expresszióra. Az eredmények arra utalnak, hogy a magas koleszterin diéta és a humán ApoB-100 gén kifejeződése különböző hatással van az APP expresszióra és processingre. Kimutattuk, hogy koleszterinkezelés fokozza az agyban az APP mRNS izoformák mennyiségét.

Ismert, hogy a kábítószeres használata károsan befolyásolja a kognitív funkciókat, de az ennek hátterében álló, neurodegenerációt indukáló molekuláris mechanizmus nem ismert. Néhány drog krónikus in vivo hatását vizsgáltuk az amiloid APP expressziójára és processingjére patkány agyban, mely központi molekula az AD patomechanizmusában. Az MDMA krónikus alkalmazása megváltoztatta az APP expresszióját és processingjét. Ugyanezt a hatást morfin esetében nem észleltük.

Patkány kísérletekben 4-aminopiridin által kiváltott görcsben dexametazonnak a c-fos expressziójára kifejtett hatásának tanulmányozása arra enged következtetni, hogy a görcs

indukálta c-fos expressziót, valamint az intracelluláris Fos-protein lokalizációját a transzmitter és receptor rendszer mediálja.

A diazepam és midazolam alkalmazása patkány kísérletekben nem okozott szignifikáns változást az APP koncentrációjában, így elmondható, hogy e szerek használata sebészeti beavatkozások alkalmával viszonylag biztonságos az APP metabolizmus tekintetében. A kardiális műtétekből való felgyógyulás problémát jelenthet, ha neurológiai, pszichológiai vagy kognitív diszfunkciók alakulnak ki. Ezekért a kontrollálatlan gyulladásos reakció lehet felelős, ami valójában a műtéti stresszre adott válasz. Ezen hipotézis mentén megvizsgáltuk a koronária artéria bypass műtéten átesett betegek liquorában a citokinek szintjét. A műtétet követően 1 hét múlva az interleukin (IL)-6 szintje nőtt. Hat hónap múlva a kiindulási szintre esett vissza, ugyanakkor az IL-4 szint megemelkedett. Az eredmények szabályozott immunválaszt erősítenek meg, amely részt vesz mind a neurológiai események, mind pedig a komplikációk kialakulásában. A citokinek koronária műtétet követően a kialakuló kognitív hanyatlás specifikus biomarkereinek tekinthetők.

Ismert, hogy a demencia gyakorisága eltérő a nemzetek között az egyes populációk specifikus genetikai és epigenetikai rizikó faktorainak tulajdoníthatóan. Ezen adatok Magyarországon mostanáig nem álltak rendelkezésre, ezért egy multicentrikus vizsgálat sorozatban kezdtük el felmérni néhány jól ismert szociális és biológiai rizikófaktor és a demencia gyakoriságát.

Eredményeink alapján elmondható, hogy minden, általunk vizsgált demencia rizikófaktor szignifikánsan összefügg a kognitív hanyatlás megjelenésével. Az életkor, a női nem és a rendszeres alkoholfogyasztás növelte a kockázatot, míg a dohányzás, az iskolázottság szintje és az alkalmi alkoholfogyasztás az AD szempontjából védő faktornak tekinthető. A tanulmány eredményesen megerősítette a korábbi rizikó és védő faktorok szerepét demenciában, amelyeket ugyanolyannak találtunk, mint amit más európai etnikai csoportoknál leírtak.

## Szkizofrénia

A szkizofrénia a lakosság 1%-át érinti. Kialakulásának kockázatát genetikai és környezeti tényezők egyaránt befolyásolják, valamint patogenezisének magyarázatára több elmélet is született, mint a dopamin és a neurodevelopmentális hipotézisek.

A katekol-O-metiltranszferáz (COMT) a dopamin lebontását végzi. Irodalmi adatokból feltételezhető, hogy az enzim hőstabil változata növeli a szkizofrénia kifejlődésének kockázatát. Feltételezésünk szerint a COMT enzim szerepet játszhat a deficit szindróma kialakulásában. A COMT Val158Met polimorfizmusát vizsgáltuk és azt találtuk, hogy a 158Val allél gyakrabban fordul elő deficit szindrómában szenvedő betegeknél, ami irodalmi adatok szerint alacsonyabb prefrontális dopamin szinttel társul. Ez arra utal, hogy a COMT a prefrontális dopamin rendszer szabályozásán keresztül szerepet játszhat a deficit szindróma kifejlődésében.

A dopamin D3 receptor Ser9Gly polimorfizmus és a tanulási folyamatok vizsgálata során azt találtuk, hogy mind a szkizofrén, mind a kontroll csoportban a Ser9Ser genotípusú személyek a feladat korai fázisában gyengébb teljesítményt nyújtottak. Ugyanakkor a dopamin D3 receptor Gly allél jelenléte hatásosabb procedurális tanulással volt társítható mindkét vizsgált csoportban.

Szkizofréniában a szerotonin 2A receptor polimorfizmus esetében a T/T genotípus nagyobb gyakorisággal fordult elő nőknél, mint férfiaknál. Nem találtunk különbséget a genotípus és a második generációs antipszichotikumokra adott terápiás válaszbán.

A szkizofrénia etiopatológiájában fontos szerepe van a neurodevelopmentális tényezőknek. Az agyi eredetű neurotrofikus faktor (BDNF) segíti az idegsejtek regenerációját,

túlélését és szerepe van a kognitív funkciók működésében és a patogenezisben. A BDNF szabályozza a neurotranszmitterek szintézisét, metabolizmusát és felszabadulását. Megvizsgáltuk a BDNF C270T és a Val66Met polimorfizmusokat szkizofréniás és kontroll populációkban. Eredményeink szerint a BDNF C270T polimorfizmus esetében a C allél, míg a Val66Met polimorfizmusban a G allél játszhat szerepet a neurodevelopmentális folyamatban.

Megállapítottuk, hogy a magnocelluláris pálya működési zavara és az anterior cingulum diszfunkciója a szkizofréniá potenciális endofenotípusának tekinthető. A betegek deficitet mutattak a mediális temporális lebeny függő tanulásban, ugyanakkor nem mutattak eltérést a basalis ganglion függő hasonló folyamatban. A mentalizációs deficitek összefüggést mutattak a mozgásészlelés zavarával, utalva ezen területek lehetséges szerepére a szkizofréniá patofiziológiájában.

Kontroll személyek és szkizofréniában szenvedő betegek különböző agyterületeinek térfogatát vizsgáltuk mágneses rezonanciával. Ezt a vizsgálatot neuropszichológiai tesztekkel egészítettük ki, amelyek a munkamemóriát és a végrehajtási funkciót mérik. A két csoport között nem találtunk különbséget az agyterületek térfogatában, kivéve a gyrus rectus esetében, ahol laterálisan különbség mutatkozott. Ugyanakkor a szkizofréniás betegek rosszabbul teljesítettek a munkamemória tesztben és szignifikáns különbséget találtunk a neurológiai jelekben is. Az eredmények arra utalnak, hogy a negatív szimptómák összefüggnek a munkamemóriával és a végrehajtó funkciókkal.

Szkizofréniában szenvedő betegeknél megvizsgáltuk az abnormális neuronális jelek és a deficit szindróma kapcsolatát. Az abnormális neurológiai jelek mérésére a „Neurological Evaluation Scale” tesztet használtuk. Eredményeink szerint a betegek rosszabb vizuális kontrasztérzékenységgel rendelkeztek, mint a kontrollok, ami szenzoros integrációs deficittel társult. Elmondható, hogy a korai stádiumú perceptuális diszfunkciók az abnormális neurológiai jelek specifikus csoportjával állnak kapcsolatban.

## Depresszió

Major depresszióban szenvedő betegek neuropszichológiai károsodást mutatnak, mely magában foglalja az elégtelen (hiányos) végrehajtási funkciókat és a megváltozott érzékenységet a büntetésre és a jutalmazásra. A végrehajtási funkciókat és a kontingencia tanulást tesztekkel mértük. Adataink alapján az emocionális döntéshozatalban a kognitív zavarok nem tekinthetők kizárólag csak a végrehajtási diszfunkciók következményének.

Major depresszióban szenvedő betegek szuboptimális döntési stratégiát mutattak gyakorlati játéksituációban. A döntéshozatalt befolyásolja mind a személyiség, mind a genetikai variabilitás. Az előre nem látható tanulás (kontingencia tanulás) a jutalom és a büntetés összesített hatásából állapítható meg, aminek felméréséhez az „Iowa Gambling Test”-et használtuk. A kapott eredmények alapján elmondható, hogy az 5-HTTLPR (szerotonin transzporter promotor) polimorfizmusban az 'll' genotípussal rendelkező betegek jobb kitartást és optimálisabb döntéshozatali stratégiát mutattak, mint az 'ss' genotípussal rendelkezők.

Bipoláris betegségben szenvedő betegekben a magno- és parvocelluláris vizuális pályák funkcióinak vizsgálata során megállapítottuk, hogy ezen pályák a bipoláris betegség depresszív szakaszában károsodottak lehetnek, de a tünetek javulása után az említett pályák funkciói helyreálltak és megegyeztek a kontroll személyekével.

## Hipnózis

Ismertek olyan adatok, melyek a stresszhatásokat pufferoló és immunrendszeri funkciókat befolyásoló pszichológiai és pszichoterápiás intervenciók szerepét emelik ki. Ennek kontextusában arra kerestünk választ, hogy a relaxációs hipnózis megváltoztathatja-e limfocitákban a génexpressziót és az immunrendszerrel kapcsolatos gének aktiválhatók-e pszichoterápiával. Relaxációs hipnózist követően a gyulladásos citokinek kifejezettebben expresszálódtak, amely talán a relaxációs hipnózis indukálta adaptív változásokhoz vezethet a perifériális immunrendszerben.